

## CITED DOCUMENT

**CALCIUM PHOSPHATE MEDICAL HARDENING COMPOSITION**

**Publication number:** JP2001170161 (A)

**Publication date:** 2001-06-26

**Inventor(s):** SAITO MICHIO; YAMADA MITSUAKI; SUDA YASUHIRO

**Applicant(s):** OSAKA GAS CO LTD

**Classification:**

- **international:** **A61L27/00; A61K6/033; C04B12/02; C04B28/34; A61L27/00; A61K6/02; C04B12/00; C04B28/00;** (IPC1-7): A61L27/00; A61K6/033; C04B12/02; C04B28/34; C04B24/06

- **European:**

**Application number:** JP19990355774 19991215

**Priority number(s):** JP19990355774 19991215

Abstract of **JP 2001170161 (A)**

PROBLEM TO BE SOLVED: To realize a calcium phosphate medical hardening composition having biocompatibility and capable of forming a high strength hardened object. SOLUTION: The calcium phosphate medical hardening composition contains at least one kind of phosphorus compound chosen from the group consisting of  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ , at least one kind of calcium compound chosen from the group consisting of  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{CaO}$  and  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , a calcium phosphate compound powder obtained by baking a mixture of a silicon dioxide and crushing an obtained baked object, and an organic acid of the TCA cycle.

.....  
Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2001-170161  
(P2001-170161A)

(43) 公開日 平成13年6月26日 (2001.6.26)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup>           | 識別記号 | F I            | テーマコード* (参考) |
|-------------------------------------|------|----------------|--------------|
| A 6 1 L 27/00                       |      | A 6 1 L 27/00  | K 4 C 0 8 1  |
| A 6 1 K 6/033                       |      | A 6 1 K 6/033  | 4 C 0 8 9    |
| C 0 4 B 12/02                       |      | C 0 4 B 12/02  | 4 G 0 1 2    |
| 28/34                               |      | 28/34          |              |
| // (C 0 4 B 28/34                   |      | (C 0 4 B 28/34 |              |
| 審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁) 最終頁に続く |      |                |              |

|           |                            |          |  |
|-----------|----------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平11-355774               | (71) 出願人 | 000000284<br>大阪瓦斯株式会社<br>大阪府大阪市中央区平野町四丁目1番2号 |
| (22) 出願日  | 平成11年12月15日 (1999. 12. 15) | (72) 発明者 | 斎藤 道雄<br>大阪府大阪市中央区平野町四丁目1番2号<br>大阪瓦斯株式会社内    |
|           |                            | (72) 発明者 | 山田 光昭<br>大阪府大阪市中央区平野町四丁目1番2号<br>大阪瓦斯株式会社内    |
|           |                            | (74) 代理人 | 100099841<br>弁理士 市川 恒彦                       |
|           |                            | 最終頁に続く   |  |

(54) 【発明の名称】 リン酸カルシウム系医療用硬化性組成物

(57) 【要約】

【課題】 生体適合性を有し、しかも高強度の硬化物を形成可能なリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物を実現する。

【解決手段】 リン酸カルシウム系医療用硬化性組成物は、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaHPO}_4$ 、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  および  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  からなる群から選ばれた少なくとも1種のリン化合物、 $\text{CaCO}_3$ 、 $\text{CaO}$  および  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  からなる群から選ばれた少なくとも1種のカルシウム化合物、並びに二酸化ケイ素の混合物を焼成し、得られた焼成物を粉砕して得られるリン酸カルシウム系化合物粉体と、TCAサイクルの有機酸とを含んでいる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】リン酸四カルシウム焼結体の粉体と、TCAサイクルの有機酸と、を含むリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物。

【請求項2】 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaHPO}_4$ 、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ および $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ からなる群から選ばれた少なくとも1種のリン化合物と、 $\text{CaCO}_3$ 、 $\text{CaO}$ および $\text{Ca}(\text{OH})_2$ からなる群から選ばれた少なくとも1種のカルシウム化合物と、二酸化ケイ素との混合物を焼成し、得られた焼成物を粉砕して得られるリン酸カルシウム系化合物粉体と、TCAサイクルの有機酸と、を含むリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物。

【請求項3】前記リン化合物が $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ でありかつ前記カルシウム化合物が $\text{CaCO}_3$ である、請求項2に記載のリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物。

【請求項4】 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と $\text{CaCO}_3$ とを等モル混合し、それに対して前記二酸化ケイ素を0.8～10重量%混合している、請求項3に記載のリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物。

【請求項5】前記焼成物は、前記混合物を予め300～3,000  $\text{kg}/\text{cm}^2$ の圧力で加圧成形した後に焼成したものである、請求項2、3または4に記載のリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、硬化性組成物、特に、リン酸カルシウム系医療用硬化性組成物に関する。

【0002】

【従来の技術とその課題】欠損したり侵蝕された骨や歯などの生体硬組織の修復治療用および白内障治療のための眼内レンズ製造用の医療用硬化性組成物として、リン酸三カルシウム系化合物粉体と、不飽和カルボン酸系重合体の粉末または水溶液とを混合したものが各種知られている（例えば、特開昭61-161206号公報、特開昭61-272056号公報参照）。このような医療用硬化性組成物は常温で硬化し得、これを用いて例えば欠損した骨を修復する場合は、通常、当該組成物を骨の修復部位に装着または填入して硬化させている。

【0003】このような医療用硬化性組成物により形成される硬化物は、生体の硬組織に対する適合性が高いリン酸三カルシウム系化合物粉体を成分として含んでいるため、生体適合性は良好であるが、強度、特に破砕抗力が通常1,600  $\text{kgf}/\text{cm}^2$ 未満であって骨や歯等の修復治療に用いられるものとしては必ずしも適したものとは言いがたい。

【0004】本発明の目的は、生体適合性を有し、しかも高強度の硬化物を形成可能なリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物を実現することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明のリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物は、リン酸四カルシウム焼結体の粉体と、TCAサイクルの有機酸とを含んでいる。

【0006】また、本発明の他の見地に係るリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物は、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaHPO}_4$ 、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ および $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ からなる群から選ばれた少なくとも1種のリン化合物、 $\text{CaCO}_3$ 、 $\text{CaO}$ および $\text{Ca}(\text{OH})_2$ からなる群から選ばれた少なくとも1種のカルシウム化合物、並びに二酸化ケイ素の混合物を焼成し、得られた焼成物を粉砕して得られるリン酸カルシウム系化合物粉体と、TCAサイクルの有機酸とを含んでいる。

【0007】ここで、リン化合物は例えば $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ であり、かつカルシウム化合物は例えば $\text{CaCO}_3$ である。この場合、通常、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と $\text{CaCO}_3$ とを等モル混合し、それに対して二酸化ケイ素を0.8～10重量%混合している。

【0008】また、上述の焼成物は、例えば、上述の混合物を予め300～3,000  $\text{kg}/\text{cm}^2$ の圧力で加圧成形した後に焼成したものである。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明のリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物に含まれるリン酸四カルシウム焼結体の粉体は、通常、次の工程を経て製造されるリン酸カルシウム系化合物粉体である。まず、目的とするリン酸カルシウム系化合物を形成するためのリン原子源となり得る化合物、カルシウム原子源となり得る化合物および二酸化ケイ素( $\text{SiO}_2$ )の混合物を調製する。

【0010】ここで用いられるリン原子源となり得る化合物は、 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaHPO}_4$ 、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ および $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ からなる群から選ばれた少なくとも1種のリン化合物である。一方、カルシウム原子源となり得る化合物は、 $\text{CaCO}_3$ 、 $\text{CaO}$ および $\text{Ca}(\text{OH})_2$ からなる群から選ばれた少なくとも1種のカルシウム化合物である。これらのリン化合物およびカルシウム化合物は、均一な混合物を調製する観点から、いずれも粒子状または粉末状のものをを用いるのが好ましい。

【0011】なお、本発明では、高密度の高いリン酸カルシウム系化合物粉体が得られ易いことから、リン化合物として $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （リン酸水素カルシウム2水塩）を用い、また、カルシウム化合物として $\text{CaCO}_3$ （炭酸カルシウム）を用いるのが好ましい。

【0012】また、本発明で用いられる二酸化ケイ素は、同様に均一な混合物を調製する観点から、粒子状または粉末状のものが好ましい。

【0013】上述のリン化合物、カルシウム化合物および二酸化ケイ素を含む混合物を調製する際は、通常、リン化合物とカルシウム化合物とを実質的に等モルずつ混

合し、さらにこれに対して二酸化ケイ素を0.8~10重量% (好ましくは1.0~9.0重量%) 混合するのが好ましい。ここで、リン化合物とカルシウム化合物との混合割合が等モルでは無い場合は、目的とするリン酸カルシウム系化合物、すなわちリン酸四カルシウムが得られない場合がある。また、二酸化ケイ素の混合割合がリン化合物とカルシウム化合物との合計量に対して上述の範囲外の場合は、生体硬組織の代替材等に適した強度、特に破砕抗力を有する硬化物が得られ難くなるおそれがある。

【0014】また、上述の混合物を調製する際には、通常、先ず、リン化合物とカルシウム化合物とを均一に混合し、これに対してさらに二酸化ケイ素を加えて均一に混合するのが好ましい。

【0015】次に、上述の混合物を焼成し、焼成物を得る。この際、混合物の焼成温度は、通常、1,500~1,700℃に設定するのが好ましく、1,600~1,650℃に設定するのがより好ましい。焼成温度が1,500℃未満の場合は、目的とするリン酸カルシウム系化合物、すなわちリン酸四カルシウムが得られなくなるおそれがある。逆に、1,700℃を超える場合は、混合物の一部が溶融し、目的とするリン酸カルシウム系化合物が得られなくなるおそれがある。

【0016】なお、上述の焼成工程に先立って、上述の混合物は予め加圧成形されているのが好ましい。混合物を予め加圧成形しておく、目的とするリン酸カルシウム系化合物粉体の嵩密度が高まる。この結果、当該リン酸カルシウム系化合物粉体と後述する有機酸との練和性が高まるので、両者を混合する際に粉液比(リン酸カルシウム系化合物粉体重量/有機酸液重量)を高めることができ、生体硬組織の代替材により適した高強度な硬化物を得ることができる。

【0017】なお、混合物を加圧成形する際の圧力は、通常、300~3,000 kg/cm<sup>2</sup>に設定するのが好ましく、1,000~2,000 kg/cm<sup>2</sup>に設定するのがより好ましい。成形圧力が300 kg/cm<sup>2</sup>未満の場合は、上述の粉液比を十分に高めることができる程度にリン酸カルシウム系化合物粉体の嵩密度を高めるのが困難になる場合がある。逆に、3,000 kg/cm<sup>2</sup>を超える場合は、後述する粉砕工程が困難になり、目的とするリン酸カルシウム系化合物粉体の生産性が低下するおそれがある。なお、混合物を加圧成形するに際しては、例えば、ラバープレス機を用いることができ、また、成形形状は例えば円柱形状等の任意に設定することができる。

【0018】次に、上述のような焼成工程により得られた焼成物を粉砕する。これにより、目的とするリン酸カルシウム系化合物粉体を得られる。焼成物は、例えばボールミルを用いて粉砕することができる。この際、リン酸カルシウム系化合物粉体の粒径は、30 μm以下にな

るよう設定するのが好ましく、20 μm以下になるよう設定するのがより好ましい。この粒径が30 μmを超える場合は、本発明の組成物の練和性が損なわれるおそれがある。なお、このような粉砕工程により得られるリン酸カルシウム系化合物粉体は、通常、乾燥条件下において、20~30℃/分以下の速度で常温まで冷却するのが好ましい。

【0019】本発明の組成物において用いられる有機酸は、呼吸すなわち生体における有機物の完全酸化に大きな役割を持つ代謝回路であるTCAサイクルに関与するものであって生体に対して無害なものであり、具体的にはクエン酸、イソクエン酸、リンゴ酸、マロン酸、フマル酸、コハク酸等を例示することができる。これらの有機酸は、2種以上が併用されてもよい。また、この有機酸は、通常、濃度が30~50重量%、好ましくは38~45重量%に設定された水溶液として用いられる。なお、本発明で用いられる有機酸として特に好ましいものは、クエン酸、リンゴ酸、マロン酸若しくはこれらの混合物である。

【0020】本発明のリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物は、上述の成分の他、必要に応じ、本発明の目的を損なわない範囲でフィラーなどの他の成分を少量含んでいてもよい。ここで、フィラーは、増量材または改質材として適宜添加されるものであり、例えば、シリカ粉末、ガラスビーズ、酸化アルミニウム、α-石英末、ハイドロキシアパタイト、本発明で用いられるリン酸カルシウム系化合物とは異なる他のリン酸カルシウム化合物などの無機物質の粉末である。これらのフィラーは、2種以上のものが併用されてもよい。

【0021】また、本発明の組成物には、例えばヒトの骨や歯牙等の硬組織と同じ色調を再現するための色素などがさらに混入されていてもよい。

【0022】本発明のリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物は、上述のリン酸カルシウム系化合物粉体、有機酸および必要に応じて他の成分を混合すると得ることができ、通常は成分を混合してから数分以内で硬化し得る。リン酸カルシウム系化合物粉体と有機酸との混合割合(上述の粉液比)は、本発明の組成物により得られる硬化物において実現すべき強度に応じて適宜設定することができ、特に限定されるものではない。因みに、リン酸カルシウム系化合物粉体の混合量が多く設定される程(すなわち、上述の粉液比が高い程)、通常は硬化物の強度が高まることになる。

【0023】なお、リン酸カルシウム系化合物粉体として上述のような焼成前の加圧成形工程を経て製造されたものを用いる場合、その粉体は嵩密度が高いため、加圧成形工程を経ずに製造されたものに比べて有機酸に対してより多く混合することができ(すなわち、上述の粉液比を高めることができ)、結果的により高強度の硬化物を得ることができる。

【0024】本発明のリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物は、各種の医療分野、例えば、骨折などにより損傷した骨の修復や虫歯などの侵蝕された歯の治療などの生体の硬組織の治療分野において、例えば硬組織の代替材や充填材として利用される。

【0025】本発明の組成物を硬化させて得られる硬化物は、生体の硬組織の修復治療材としての十分な強度（通常は、 $1,600\text{ kgf/cm}^2$ 以上の破砕抗力）を示すため、例えば、骨代替材や歯科用充填材として有効に使用することができる。また、この硬化物に含まれるリン酸カルシウム系化合物は、生体内で組織液と接触すると、骨や歯等の硬組織に含まれる無機成分であるハイドロキシアパタイトに転化し得るため、生体内の既存の硬組織に馴染み易く、生体適合性も良好である。さらに、この硬化物は、このような生体適合性に優れたリン酸カルシウム系化合物とトリカルボン酸サイクルに関与する有機酸とを用いて形成されたものであるため、生体に対する安全性が高い。

【0026】

表 1

| 製造例 | ラバープレス圧力 ( $\text{kg/cm}^2$ ) | 嵩密度 ( $\text{g/cm}^3$ ) |
|-----|-------------------------------|-------------------------|
| 1   | 0                             | 0.48                    |
| 2   | 300                           | 0.86                    |
| 3   | 600                           | 1.01                    |
| 4   | 1,200                         | 1.35                    |
| 5   | 1,800                         | 1.36                    |
| 6   | 3,000                         | 1.28                    |

【0029】実施例1～4、比較例1～4  
リン酸水素カルシウム2水塩 ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) 粉体と炭酸カルシウム ( $\text{CaCO}_3$ ) 粉体とを等モルずつ均一に混合し、これに対して二酸化ケイ素 ( $\text{SiO}_2$ ) 粒子を表2に示す割合でさらに均一に混合して混合物を得た。得られた混合物を、ラバープレス機を用いて  $1,200\text{ kg/cm}^2$  の圧力で円柱形状に加压成形し、成形体を得た。次に、得られた成形体を、 $1,650^\circ\text{C}$  で3時間焼成し、その後  $30^\circ\text{C/分}$  の割合で常温まで冷却した。このようにして得られた焼成物をボールミルを用いて粉砕し、粒径が  $20\text{ }\mu\text{m}$  以下のリン酸カルシウム系化合物粉体を得た。

【0030】次に、クエン酸を40重量%含みかつマロ

【実施例】製造例1～6

リン酸水素カルシウム2水塩 ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) 粉体と炭酸カルシウム ( $\text{CaCO}_3$ ) 粉体とを等モルずつ均一に混合し、これに対して二酸化ケイ素 ( $\text{SiO}_2$ ) 粒子を5.0重量%の割合でさらに均一に混合して混合物を得た。得られた混合物を、ラバープレス機を用いて表1に示す圧力で円柱形状に加压成形し、成形体を得た。次に、得られた成形体を、 $1,650^\circ\text{C}$  で3時間焼成し、その後  $25^\circ\text{C/分}$  の割合で常温まで冷却した。このようにして得られた焼成物をボールミルを用いて粉砕し、粒径が  $20\text{ }\mu\text{m}$  以下のリン酸カルシウム系化合物粉体を得た。

【0027】得られたリン酸カルシウム系化合物粉体について、嵩密度を測定した。結果を表1に示す。表1より、混合物の加压成形時の圧力を高めるに従って、リン酸カルシウム系粉体の嵩密度が高まることが分かる。

【0028】

【表1】

ン酸を5重量%含む有機酸水溶液を調製した。そして、得られたリン酸カルシウム系化合物粉体とこの有機酸水溶液とを粉液比（リン酸カルシウム系化合物粉体重量/有機酸水溶液重量）が1.5になるよう混合して練和し、硬化物を得た。得られた硬化物の破砕抗力を J I S T 6602 に規定された方法で測定した結果を表2に示す。表2から、二酸化ケイ素粒子を所要の割合で含む混合物を用いた実施例1～4に係る硬化物は、そのような割合で二酸化ケイ素粒子を含まない混合物を用いた比較例1～4に係る硬化物に比べて医療用に適した高い破砕抗力を示すことが分かる。

【0031】

【表2】

表 2

|             |   | 二酸化ケイ素混合率<br>(重量%) | 破碎抗力<br>(kgf/cm <sup>2</sup> ) |
|-------------|---|--------------------|--------------------------------|
| 実<br>施<br>例 | 1 | 1.6                | 1,730                          |
|             | 2 | 3.2                | 1,960                          |
|             | 3 | 6.4                | 1,680                          |
|             | 4 | 10.0               | 1,640                          |
| 比<br>較<br>例 | 1 | 0                  | 1,030                          |
|             | 2 | 0.1                | 1,040                          |
|             | 3 | 0.2                | 1,040                          |
|             | 4 | 0.4                | 1,080                          |

【0032】

【発明の効果】本発明のリン酸カルシウム系医療用硬化性組成物は、上述のようなリン酸カルシウム系化合物粉

体と有機酸とを含んでいるため、生体適合性を有し、しかも強度の高い硬化物を形成することができる。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
C04B 24:06)

識別記号

F I  
C04B 24:06)

ターム(参考)

Z

(72)発明者 須田 康裕  
大阪府大阪市中央区平野町四丁目1番2号  
大阪瓦斯株式会社内

Fターム(参考) 4C081 AB02 AB06 BA16 BB08 CE08  
CF011 CF051 CF22  
4C089 AA01 BA13 BA16 BC05  
4G012 PB17 PC12 PD01